FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No 1

La Sero-Réaction de Weil-Félix au cours de l'épidémie de Typhus exanthématique de mars 1942 à Marseille

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

LE 4 JANVIER 1943

par

Jean LIEUTIER

Externe des Hôpitaux

né le 27 Décembre 1916 à Cannes

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse { MM. HECKENROTH Président ; VIOLLE ; JOYEUX ; SAUTET } Assesseurs

IMPRIMERIE F. ROBERT & FILS
24, RUE MOUSTIER
MARSEILLE

LIEUTIER (Jean)

La Séro-Réaction de Weil-Félix au cours de l'é idémie de typhus exanthématique de mars 1942 à Marseille.— Marseille, Imprimerie F. Robert & Fils, 1942. In 8°, 56 pages.

Thèse Méd. Marseille, 1943 No 1

LIEUTIER (Jean)

La Séro-Réaction de Weil-Félix au cours de l'épidémie de typhus exanthéma ique de mars 1942 à Marseille.— Marseille, Imprimerie F. Robert & Fils, 1942. In 8°, 56 pages.

Thèse Méd. Marseille, No 1

LIEUTIER (Jean)

La Séro-Réaction de Weil-Félix au cours de l'épidémie de typhu s exanthématique de mars 1942 à Marseille.— Marseille, Imprimerie F. Robert & Fils, 1942. In 8° 56 pages.

Thèse Méd. Marseille, 1943 No 1

LIEUTIER (Jean)

La Séro-Réaction de Weil-Félix au cours de l'épidémie de typhus exanthématique de mars 1942 à Marseille.— Marseille, Imprimerie F. Robert & Fils, 1942. In 8° 56 pages.

Thèse Méd. Marseille, 1943 No 1

La Séro-Réaction de Weil-Félix

au cours de l'épidémie de Typhus exanthématique de mars 1942 à Marseille

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No 1

La Sero-Réaction de Weil-Félix au cours de l'épidémie de Typhus exanthématique de mars 1942 à Marseille

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

LE 4 JANVIER 1942

par

Jean LIEUTIER

Externe des Hôpitaux

né le 27 Décembre 1916 à Cannes

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse	MM. HECKENROTH	Président
	VIOLLE	Assesseurs
	JOYEUX	
	SAUTET	

IMPRIMERIE F. ROBERT & FILS
24, RUE MOUSTIER
MARSEILLE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PERSONNEL ENSEIGNANT
DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL — *Assesseur :* F. MERCIER

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs Honoraires : MM. MOITESSIER, CASSOUTE
OLMER, GAUJOUX, AUBARET-COTTE

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE — *Bibliothécaire :* M^me^ PEROL

Professeurs :

Anatomie	CORSY
Anatomie Pathologique et Pathologie Expérimentale	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie Analytique et Hydrologie	RIMATTEI
Chimie Médicale	ROCHE
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	BOURDE
Clinique Exotique	HECKENROTH
Clinique des Maladies Nerveuses	ROGER
Clinique Médicale	AUDIBERT
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	MONGES
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Obstétricale	VAYSSIERE
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histoire Naturelle	N.
Histologie	ROMIEU
Hygiène Générale et Coloniale	VIOLLE
Médecine Légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie Chirurgicale	MOIROUD
Pharmacodynamie et Matière Médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	MALMEJAC
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	POINSO
Professeur sans chaire	POURSINES
Idem	SAUTET
Idem	DUBOULOZ

Chargé de Cours :

Clinique Dermatologique ..... VIGNE

Agrégés en exercice :

MM. BERTHIER, BALANZARD, BRAHIC, FIGARELLA, ARNOUX, CHOSSON, DELPHAUT, R. IMBERT, PAILLAS, AUDIER, DOR, RECORDIER, SALMON

Agrégés libres :

M. QUINTARET — M. PIERI

Chargés des fonctions d'agrégé :

Chimie médicale ..... DERRIEN

Chargés de Cours complémentaires :

Anatomie descriptive et topographique ..... SALMON
Chimie minérale ..... ARNOUX
Clinique des maladies contagieuses ..... PERIOT
Médecine opératoire ..... DOR
Microbiologie ..... BOYER
Neuro-Chirurgie ..... ARNAUD
Obstétrique ..... CHOSSON
Pharmacodynamie aux Pharmaciens ..... DELPHAUT
Psychiatrie ..... ALLIEZ
Toxicologie ..... GUILLOT
Clinique stomatologique ..... ACHARD

A MON PERE, A MA MERE

En témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance pour leur tendresse et leur dévouement de tous les instants.

A MA FEMME

Quel que soit l'avenir, notre amour mutuel saura le rendre heureux.

A MES BEAUX-PARENTS

Ils m'ont reçu comme un second fils.
En témoignage de ma gratitude très affectueuse.

A MA SŒUR

A MES FRERES

A TOUTE MA FAMILLE
et en particulier au Docteur Aimé LIEUTIER

et au Docteur Henri ISAAC

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur HECKENROTH

Qu'il veuille bien trouver ici l'affectueuse expression de mes remerciements pour les conseils qu'il a bien voulu me donner, et pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant la présidence de mon Jury de thèse.

A MON JURY DE THESE

Monsieur le Professeur JOYEUX

Monsieur le Professeur VIOLLE

Monsieur le Professeur SAUTET

A Monsieur le Docteur Maurice PERIOT

De son enseignement, de ses conseils, de son exemple nous avons tiré le plus précieux profit.

A Monsieur le Docteur CIAUDO

Nous le remercions bien vivement pour l'aide précieuse qu'il a bien voulu nous apporter dans l'exécution de ce travail.

A Monsieur le Docteur BONNEAU

A Monsieur le Docteur ORSINI

Aux Docteurs J. MENARD, H. METRAS, R. BAILLET
G. FILIPPI, L. PAMARD

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur AUDIBERT

Monsieur le Docteur COMBES

Monsieur le Professeur SALMON

Monsieur le Professeur FIGARELLA

Monsieur le Professeur CHAUVIN

Monsieur le Professeur VIGNE

Dont nous avons eu l'honneur d'être l'externe.

A Monsieur le Docteur PETIT

Son exemple, ses conseils, nous ont fait connaître ce que valaient à la fois, son esprit et son cœur.

A ceux qui m'ont préparé aux concours

Docteur SENEZ

Docteur FOURNIER

AVANT - PROPOS

Au mois de mars 1932, alors que nous étions externe dans le service des contagieux de l'hôpital de la Conception, se produisit dans les prisons de Marseille une épidémie de typhus. Cette épidémie fut très limitée dans son champ d'action comme l'avait remarqué Techoueyres au cours d'une épidémie similaire à Marseille en 1919.

M. le Docteur Périot, médecin-chef du service, voulut bien nous conseiller comme sujet de thèse l'étude de la sérologie de nos malades. Les séro-réactions ont été pratiquées par M. le docteur Ciaudo, chef du laboratoire de l'hôpital.

Le nombre des malades déclarés comme atteints de maladie n° 2 fut de 193.

Pour 31 d'entre eux la maladie s'était terminée par la mort, tous les autres guérirent.

Pour chacun d'entre eux, la séro-réaction de Weil-Félix fut pratiquée en série depuis leur entrée à l'hôpital jusqu'à la fin de leur convalescence pour la plupart.

Ce sont les résultats enregistrés et les quelques conclusions que nous avons pu en déduire, que nous allons essayer d'exposer.

HISTORIQUE

Le typhus exanthématique, maladie infectieuse épidémique, existe vraisemblablement depuis une époque très reculée, mais il a été longtemps confondu avec d'autres maladies, notamment la peste.

La première description en a été faite en 1546 par Fracastor, sous le nom de « morbus lenticularis ». Il semble avoir été répandu dans toute l'Europe. On le retrouve dans l'histoire lié aux épidémies de prisons et l'hôpitaux, aux guerres, aux sièges, aux famines.

Les connaissances précises d'ordre étiologique concernant cette maladie sont d'acquisition récente :

H.-T. Ricketts et Wilder découvraient, en 1910, dans le sang des typhiques des micro-organismes appelés depuis « Rickettsies ». Ils en avaient déjà trouvé la même année dans les œufs et les organes de tiques infestées de « Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses ».

Ces micro-organismes furent par la suite retrouvés dans les différentes maladies typhiques.

On groupe ainsi sous le nom de Rickettsioses, un certain nombre d'affections sévissant dans les contrées les plus diverses, et que nous allons citer afin de placer le typhus exanthématique dans son cadre général.

I. — Typhus cosmopolites

A. - Typhus exanthématique historique.

L'agent en est : Rickettsia Prowazecki. Les Rickettsies sont d'ailleurs les mêmes morphologiquement pour tous les typhus, et rien, si ce n'est leurs actions biologiques, ne permet actuellement de les différencier.

(Sautet : Archives de Médecine générale et coloniale. 1942 - n° 2.)

En 1909, Charles Nicolle, Comte et Conseil avaient mis en évidence le rôle essentiel du pou dans la transmission du typhus exanthématique. Le pou s'infecte sur le sujet contaminé et les Rickettsies apparaissent dans le contenu intestinal de cinq à neuf jours après le repas infectant.

A l'encontre de ce que l'on avait pu croire au début, ce n'est pas la piqûre du pou qui est infectante, mais bien ses déjections. Le cycle des Rickettsies n'est pas exclusivement humain, il faut donc un Arthropode comme vecteur.

B. - La Fièvre de Volhynie ou « Fièvre des Tranchées », ressemble à la précédente, mais est d'allure plus bénigne.

C. - Le Typhus Murin individualisé d'abord au Mexique, puis retrouvé presque partout. Il est transmis par les puces du rat et de la souris. On pense actuellement que le pou humain le transmettrait aussi.

II. — Typhus eurafricains

A. - La fièvre boutonneuse, bénigne, transmise par la tique du chien.

B. - Le typhus du Kenya.

C. - La « Tick bite fever ».

III. — Typhus américains

A. - La « fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses », transmise par les Acariens.

B. - Le typhus de Sao-Paulo.

C. - En Colombie, le typhus rural avec 95 % de mortalité.

IV. — Typhus asiatiques

A. - La fièvre fluviale du Japon est le plus important. Le vecteur est un thrombidide, Arthropode qui ne parasite l'homme qu'à l'état de larve.

B. - Le typhus malais, qui comprend trois virus dont deux correspondraient à la flèvre fluviale du Japon et le troisième au typhus murin.

C. - Le typhus hindou de Megaw, du type « flèvre boutonneuse ».

V. — La fièvre Q d'Australie, d'étude encore incertaine

Etudiant en 1916, en Galicie, la flore microbienne des typhiques, Weil et Félix isolèrent de l'urine de leurs malades un germe appartenant à la famille des Proteus, et très fortement agglutinable par le sérum des sujets atteints de typhus. Cette agglutination a lieu plus ou moins précocément. Weil et Félix l'ont utilisé pour leur

séro-réaction. Il est à noter qu'elle ne se produit que pour des souches isolées dans les cas de typhus. Il n'y a pas d'agglutination avec les souches de Proteus vulgaire, isolées de l'intestin de l'individu sain. Il ne faudrait pas croire que la séro-réaction de Weil-Félix soit exclusivement réservée au seul typhus historique. Elle peut être positive dans toutes les Rickettsioses. Nous verrons plus loin quels en sont alors les caractères différentiels et ce qu'il faut en conclure.

SITUATION BACTERIOLOGIQUE ET IMMUNOLOGIQUE DU TYPHUS

I. — Considérations bactériologiques

La découverte de Protéus, dans le sang et l'urine des typhiques, avait permis un moment de croire au rôle pathogène de ces germes. Mais ce fait fut infirmé par l'absence de Protéus chez les poux infectés de typhus et par l'absence de pouvoir protecteur vis-à-vis des Rickettsies alors que chacun a son pouvoir vaccinant propre.

Nous verrons plus loin, d'ailleurs, que la vaccination anti-typhique n'a aucune espèce d'influence sur le taux d'agglutination des Protéus par le sérum des vaccinés. Du reste on rencontre le Protéus en dehors du typhus dans les plaies, par exemple.

Certains auteurs ont aussi admis des relations phylogénétiques entre les Rickettsies et les Protéus. Nicolle émettait l'hypothèse que l'agent du typhus pouvait adopter trois formes différentes :

1° La forme bactérienne ancestrale, représentée par les Protéus ;

2° La forme microbactérienne représentée par les Rickettsies ;

3° Enfin, la forme invisible, le virus filtrant.

L'assimilation entre Rickettsies et virus filtrant

demeure fondée, car on ne rencontre pas de germes, dans le cerveau et la rate pourtant virulents des sujets infectés.

Mais l'inconstance des Protéus, qui manquent dans certains cas de typhus et se retrouvent, par contre, en dehors du typhus, les écarte du cycle.

Il est actuellement certain que les Rickettsies et les Protéus n'ont entre eux aucun rapport de filiation.

D'après la théorie de Diot, le Protéus serait le véhicule du virus typhique, qui ne pourrait se transmettre qu'en symbiose avec lui.

Nous verrons plus loin que l'on n'utilise pas seulement les Protéus pour le séro-diagnostic de Weil-Félix, mais aussi un autre germe, le « Cocobacillus byzantinus » du Docteur Béguet. Ce germe, qui n'est pas un Protéus, est totalement étranger, lui aussi, aux Rickettsies.

Actuellement, on utilise couramment la séro-réaction de Weil-Félix comme diagnostic de laboratoire, bien qu'elle ne démontre pas l'existence d'anticorps spécifiques, puisqu'elle utilise un germe n'ayant avec l'agent du typhus aucun rapport de filiation. Mais, nous verrons que la sensibilité et la fidélité de cette réaction, lui confèrent une certaine valeur diagnostique et en font surtout un précieux agent de pronostic.

Autres germes agglutinables au cours du Typhus.

Indépendamment des Protéus et du Cocobacille byzantin, d'autres germes sont agglutinés au cours du Typhus avec le sérum des malades. Ces germes, tous, Gram négatifs, sont tous aussi des hôtes de l'intestin. Ce sont les « germes enterophiles » de Philibert.

Ce sont: l'Eberth, les paratyphiques A et B, le Melitocoque. Il ne manque à la série que les bacilles dysen-

tériques que l'on n'a pas essayés, et le pneumobacille de Friedlander, mais ce dernier est encapsulé.

Aucun germe Gram positif n'a donné d'agglutination. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de ces co-agglutinations.

II. — Considérations sérologiques

La réaction de Weil-Félix consiste en l'agglutination par le sérum des typhiques d'un germe: Protéus ou Cocobacille byzantin:

Technique.

On émulsionne dans deux centimètres cubes d'eau physiologique une culture sur gelose de Protéus X19 âgée de 18 heures.

Ensuite, on prépare une série de tubes à agglutination dans lesquels on verse un centimètre cube de sérum à examiner, dilué à

1 pour 50
1 pour 100
1 pour 200, etc...

Enfin, on dépose dans chaque tube 1 goutte de l'émulsion microbienne. On mélange bien sérum et cultures. On porte à l'étuve à 37° pendant deux heures, puis à la température du laboratoire.

18 heures après, on observe les résultats. L'examen macroscopique ne peut être dit positif que si l'agglutination se produit au moins à 1/100. Au-dessous de ce taux, l'essai n'est pas pathognomonique.

Il existe un second procédé, c'est celui publié en 1910 par Bass et Waitkins, et repris à propos du Typhus exanthématique par L. Brumpt. C'est l'hemodiagnostic.

Une culture récente de souche « Smooth », sur gélose ordinaire est émulsionnée dans une solution de citrate de soude à 10 pour 100.

La coloration du germe y est assurée par une goutte de bleu de méthylène. On dépose une goutte de cette émulsion sur une lame de verre. On peut aussi se servir de papier bristol ou mieux de papier photographique désensibilisé.

On prélève 1 goutte de sang au malade et on le mélange à l'émulsion. On agite par un mouvement de balancement circulaire, puis, quelques minutes après, si le résultat est positif, on voit apparaître des agglutinats bleuâtres en collerette autour de la goutte. Au centre se rassemblent les hematies. C'est l'aspect en cocarde tricolore.

Ce procédé rapide peut servir de contrôle vis-à-vis de la séro-réaction de Weil-Félix. Son intérêt se révèle surtout pour le dépistage dans les collectivités, et pour les formes inapparentes.

Que représente la séro-réaction de Weil-Félix?

Plusieurs théories ont été émises au sujet de la séro-réaction de Weil-Félix.

a) Théorie de la para-agglutination.

On a pensé que cette réaction n'était qu'une para-agglutination due peut-être à une similitude d'antigènes, les hydrates de carbone des Protéus et des Rickettsies étant du même groupe.

(Otto, cf. Giroud: Presse Médicale, sept. 41.)

b) Nous avons parlé plus haut de la théorie faisant du Prothéus, de la Rickettsie et du virus filtrant trois formes différentes d'un seul et même virus typhique.

c) Les expériences faites sur le cobaye donnent un jour nouveau sur le processus de la réaction (Giroud).

Le cobaye infecté a en effet un comportement particulier vis-à-vis de la séro-réaction de Weil-Félix. Bien que ses vaginales soient bourrées de Rickettsies, on n'observe pas chez lui d'anticorps anti-Protéus.

Or, sa flore intestinale est normalement dépourvue de Protéus. Si donc, on introduit par voie orale ou rectale une flore pourvue de ce germe, les animaux ainsi traités, infectés ensuite de typhus, font une réaction de Weil-Félix positive.

Ce fait montre bien que la séro-réaction de Weil-Félix n'est qu'une réaction seconde, uniquement une réaction de terrain.

Rappel de la notion d'immunité.

Les substances étrangères, introduites dans la circulation, trouvent, avant tout processus d'élimination, une station d'arrêt au carrefour reticulo-endothelial. Si le processus est inflammatoire, les antigènes provoquent là une réaction physiologique spéciale. Metchnikoff l'avait soupçonné, Cary et Kye furent les premiers à l'observer, les anticorps se produisent en abondance dans les organes riches en lymphocytes, la rate par exemple. Cet organe n'est du reste pas seul en cause, car après splénectomie, les anticorps diminuent pour un temps, mais bientôt le foie et les ganglions suppléent à ce rôle.

L'injection de bleu Trypan, dans l'organisme, supprime la formation d'anticorps, localisant à la trame réticulaire des organes ci-dessus la fonction antigénique.

Cette réaction de défense du système reticulo-endothelial est tout d'abord cellulaire, puis, intervient la destruction des cellules ayant vigoureusement réagi, ce

qui a pour effet de libérer les anticorps. La réaction, de cellulaire qu'elle était, passe alors sur le plan sérique. Puis, la maladie se termine, et au bout d'un temps variable, les anticorps disparaissent. Mais il demeure au niveau du système reticulo-endothelial, non détruit par le processus précédent, mais infecté par le virus, la propriété latente de produire et d'émettre à nouveau des anticorps. Les cellules productrices d'anticorps semblent avoir été sensibilisées vis-à-vis d'un antigène déterminé. Si après un long repos cet antigène vient à être introduit à nouveau dans l'organisme, le système histiocytaire réagit vivement par une production rapide et abondante d'anticorps.

Mais cette sensibilisation du système reticulo-endothelial n'est pas absolument spécifique. Les Protéus, hôtes normaux de l'intestin, passent un jour, pour une raison ou pour une autre, dans la circulation, produisent dans le système reticulo-endothelial, la réaction d'émission d'anticorps anti-Protéus. Seule a susbisté au bout de quelque temps la possibilité de produire à nouveau ces anticorps.

Le Typhus, comme le prouve la clinique, atteint très profondément le système reticulo-endothelial. Il n'est donc pas étonnant qu'il mette en évidence les anciens troubles immunologiques; ce qui rend possible la séroréaction de Weil-Félix.

Du reste, nous verrons plus loin que toutes les anciennes atteintes du système réticulaire sont remises en évidence au cours du Typhus, puisqu'on trouve des sérodiagnostics de Widal et de Wright, qui sont positifs.

A propos du passage du Protéus dans la circulation, il est permis de penser que l'atteinte n'est pas antérieure, car le Protéus, hôte normal de l'intestin, peut passer dans la circulation, à l'occasion même du Typhus.

Du reste, Weil et Félix l'ont retrouvé presque cons-

tamment dans le sang et l'urine de leurs malades. Il n'y existe d'ailleurs que durant les premiers jours de la maladie et disparaît ensuite. Le sérum n'acquiert sa propriété agglutinante que plusieurs jours après.

La séro-réaction de Weil-Félix au cours du Typhus n'est donc que la mise en évidence de l'atteinte du système réticulo-endothelial, ou plutôt de la qualité de sa défense.

Cela est si vrai que nous retrouvons cette séro-réaction dans la plupart des maladies atteignant ce système, dans celles du moins qui l'atteignent suffisamment profondément.

Différentes maladies touchant le système réticulaire.

La séro-réaction de Weil-Félix ne semble donc pouvoir exister sans une atteinte du système réticulo-endothélial:

Toutes les Rickettsioses:

Typhus historique,
Typhus murin,
Fièvre boutonneuse,

touchent ce système. Mais d'autres maladies n'appartenant pas à ce groupe, le touchent aussi. Ce sont:

La Mélitococcie,
La Fièvre Typhoïde,
Les Para-Typhoïdes.

Pour les Rickettsioses, le trouble humoral est mis en évidence plus ou moins tôt, et avec des souches appropriées par la séro-réaction de Weil-Félix.

Pour les autres, ce sont les séro-réactions de Wright et de Widal.

Dans une thèse soutenue à Montpellier, en 1928, le Docteur Dunan a exposé les résultats de ses recherches sur la séro-réaction de Weil-Félix. Après avoir étudié

cette réaction dans les affections autres que le Typhus, cet auteur a trouvé assez souvent des résultats positifs à 1/100e dans des cas de fièvre Typhoïde.

Degré d'atteinte réticulaire.

Pour le degré d'atteinte réticulaire, l'anatomie pathologique et la clinique montrent que le Typhus exanthématique vient en tête.

Puis, atteinte moins aiguë dans le Typhus Murin.

Atteinte moindre encore dans la Fièvre boutonneuse. Les taux d'agglutination varient, du reste, de l'un à l'autre, de plus d'1/50.000e *à* moins d'1/100e.

Pour la fièvre typhoïde et la fièvre de Malte, le système réticulaire est plus faiblement touché encore que dans la précédente. La séro-réaction s'y montrera donc beaucoup moins marquée, confirmant ainsi le parallélisme existant entre cette atteinte et le taux d'agglutination constaté. Les faits qui suivront viendront encore en confirmation.

Réviviscence des sérodiagnostics de Widal et de Wright au cours du Typhus.

Puisque dans le Typhus le trouble réticulaire est au maximum, il va remettre en évidence les anciens troubles du système. De nombreux auteurs ont constaté, et nous avons pu le vérifier à Marseille, que les séro-réactions de Widal et de Wright étaient quelquefois positives, au cours du Typhus.

A. — Séro-réactions de Widal.

Ces séro-diagnostics n'ont pas été recherchés dans un but de diagnostic différentiel. En effet, au cours de la Dothienentérie la plus légitime, la réaction de Widal

est négative durant le premier septénaire. D'autre part, au cours du Typhus, on observe parallèlement à la formation d'anticorps antiprotéus, un développement d'agglutinines qui permet l'agglutination du bacille d'Eberth et des Para-typhiques A et B, à des taux très élevés, souvent même plus élevés que dans la fièvre typhoïde notoire. 1/500e ou 1/800e.

Nous avons pratiqué un grand nombre de séro-diagnostic de Widal chez nos typhiques. Les résultats positifs semblaient avoir pour cause une fièvre typhoïde antérieure, ou une vaccination récente ; nous ne pouvons cependant pas l'affirmer, car un certain nombre de cas avec agglutination même très élevée ne semblaient pas entrer dans ce cadre-là; ces malades n'ayant subi aucune vaccination préalable, ni avoué aucun état typhoïdique antérieur.

Voici les résultats trouvés:

Nous avons pratiqué 118 séro-réactions de Widal.

Positifs au T	67
Positifs au paratyphique A	38
Positifs au paratyphique B	24

Négatifs : 42 cas.

La réaction n'a pas été pratiquée avec des souches paratyphiques C.

Le nombre restreint des cas positifs au paratyphique ne saurait surprendre, car il existe un grand nombre de souches de Salmonella, et l'on ne saurait prétendre utiliser chaque fois la souche adéquate, d'autant plus que, seule, la souche de Schottmuller fut utilisée.

De plus, l'immunité au Paratyphique B est peu durable.

La positivité au Paratyphique A est moins rare.

Pour l'Eberth, sa proportion plus élevée est due au

fait que la typhoïde à l'Eberth est très répandue dans la région marseillaise. De plus, beaucoup de nos malades avaient été vaccinés au moment de la guerre 1939-1940.

Taux d'agglutination du séro-diagnostic de Widal.

Ces taux étaient en général très élevés.

Quelques-uns à 1/50e ; la plupart des autres à 1/200e ou à 1/400e.

Nous avons trouvé, depuis 1/50e jusqu'à 1/800e pour le T ;

depuis 1/50e jusqu'à 1/600e pour le Paratyphique A ;

depuis 1/50e jusqu'à 1/400e pour le Paratyphique B.

Il eût été intéressant de savoir si les différents taux correspondaient à des différences cliniques, ou bien si la vaccination était en jeu, plutôt qu'un état typhoïdique antérieur. Mais, l'interrogatoire de nos malades, plongés souvent dans le tuphos, était des plus difficiles. Pratiquement, il semble que les taux suivent une courbe parallèle à celle des séroo-réactions de Weil-Félix, ce qui est naturel.

De plus, les taux bas correspondaient souvent à des typhoïdes antérieures. Les taux élevés étaient plutôt relevés chez des vaccinés récents.

Mais tout ceci n'a rien de fixe.

B. — Séro-diagnostics de Wright.

M. le docteur Ciaudo a pratiqué parallèlement aux séro-diagnostics de Widal, le séro-diagnostic de Wright, et ne l'a trouvé positif que dans un cas seulement.

Séro-réactions pratiquées : 72.

Séro-réactions positives : 1.

Nicolle avait trouvé cette réaction positive dans la

plupart des cas (Dopter et Sacquepée). A tel point que le séro-diagnostic de Wright avait été proposé un moment comme test sérologique du typhus.

Mais, pas plus que le séro-diagnostic de Widal, le séro-diagnoctis de Wright ne peut être considéré comme spécifique. Comme lui, il dépend uniquement du terrain sur lequel évolue le virus épidémique.

A Marseille, contrée d'élection des typhoïdes, le séro-diagnostic de Widal est fréquemment positif. En Afrique du Nord, où l'on trouve beaucoup de Mélitococcie, ce sera le séro-diagnostic de Wright.

Ce qui est important, et ce qu'il faut souligner, c'est que la séro-réaction de Wright, celle de Widal et celle de Weil-Félix, ne sont pas plus les unes que les autres des réactions sérologiques du typhus.

Elles servent uniquement, nous le répétons, à mettre en évidence les troubles anciens ou récents du système réticulo-endothélial.

S'il est classique, actuellement, d'utiliser la séro-réaction de Weil-Félix comme moyen de diagnostic de laboratoire, au cours du typhus, c'est uniquement parce que l'on n'a pas encore trouvé mieux. Sa valeur réside en l'inégalité des taux de ses réponses, suivant que l'on a affaire à l'un ou à l'autre typhus. La réaction est suffisamment fidèle pour que l'on puisse lui accorder confiance. Cependant, nous pensons que sa non spécificité ne lui conservera dans l'avenir qu'une valeur purement pronostique, comme nous le verrons plus loin. Il faut espérer que d'autres tests sérologiques spécifiques viendront la remplacer en matière de diagnostic.

VALEUR DIAGNOSTIQUE DE LA REACTION DE WEIL-FELIX

Nous venons de dire que les différentes réactions de laboratoire ne servaient qu'à mettre en évidence le trouble immunologique causé par le typhus. La plus sensible de toutes ces réactions est celle de Weil-Félix. Aussi fut-elle largement utilisée au cours de l'épidémie marseillaise du mois de mars 1942.

Le but en était d'obtenir par ses titrages une appréciation quantitative du trouble réticulo endothélial valable pour le typhus historique seul.

En 1932, dans un article de la « Provence Médicale », M. le Professeur Pieri rappelait les données essentielles de la séro-réactions de Weil-Félix au cours des différentes Rickettsioses. Il y a en effet de grandes différences entre leurs taux d'agglutination et l'apparition de cette agglutination varie suivant que l'on a affaire à

la fièvre fluviale du Japon,
la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses,
la fièvre boutonneuse,
le typhus murin,
le typhus historique.

Nous ne considérerons dans notre thèse que les Rickettsioses les plus fréquentes dans la région méditerranéenne, soit les trois dernières.

A. — Fièvre boutonneuse. — L'agglutination peut être positive en fin de maladie ou plutôt pendant la convalescence. Le taux de 1/110e est suffisant pour le diagnostic. Cette réaction constitue la plupart du temps un diagnostic rétrospectif. Et si l'on attend suffisamment longtemps, son taux s'élève très haut, parfois jusqu'à 1/5000e, comme nous avons pu le remarquer dans le service de notre Maître, M. le docteur Périot.

B. — Typhus murin. — Le taux d'agglutination est ici un peu plus élevé que dans la fièvre boutonneuse. La réaction peut s'y montrer plus précoce, dès le troisième ou le quatrième septennaire de la maladie.

C. — Typhs exanthématique. — La réaction est presque toujours positive. Les taux seraient classiquement beaucoup plus élevés que dans les autres Rickettsioses. Pour avoir une valeur diagnostique, ce taux doit être au moins égal à 1/200e. En pratique, des taux même bien supérieurs ont été constatés dans la plupart des Rickettsioses. La différence réside surtout en la précocité plus ou moins grande de l'apparition de la réaction.

Dans l'épidémie marseillaise. — Presque tous nos malades ont eu un séro-diagnostic positif. Les taux d'agglutination les plus courants ont été de 1/1600e et 1/3200e, mais nous avons pu observer des taux beaucoup plus élevés, soit avec le Protéus X^{19}, soit avec le Coco-bacille byzantin :

1/5.000e, 1/12.000e et même 1/16.000e

Ces taux suivent les données classiques dans le typhus exanthématique.

Voyons d'abord quelles ont été les souches utilisées pour nos séro-réactions.

Ces souches furent fournies par M. le docteur Prin-

gault, chef du Laboratoire Départemental des Bouches-du-Rhône. Ce sont :

1° Le Protéus de Constantinople, souche de l'Institut Pasteur d'Alger

2° Le Cocobacillus Byzantinus, souche du docteur Béguet, de l'Institut Pasteur d'Alger

3° Le Protéus O S^{24}, souche de l'Institut Pasteur de Tunis, de Durand

4° Le Protéus O X, de l'Institut Pasteur de Paris

5° Le Protéus H X^{19}, de l'Institut Pasteur de Paris

6° Le Protéus X^{2} H, de l'Institut Pasteur de Paris

7° Le Protéus X^{19}, de Syrie, du professeur Cantacu-Paris

8° Le Protéus X^{19}, de Weil Félix, de l'Institut Pasteur de Paris

9° Le Protéus O X^{2}, de l'Institut Pasteur de Tunis

10° Le Protéus O X^{19}, de l'Institut Pasteur de Tunis

11° Le Protéus X K, de l'Institut Pasteur de Tunis.

Rappelons en quelques mots la signification des lettres accolées à côté des divers Protéus.

O signifie souche à antigènes somatiques, donnant des colonies sèches et isolées.

H désigne les couches à antigènes flagellaires. C'est un germe cilié, mobile, donnant des colonies extensives en nappes.

K désigne la souche de Kingsbury. C'est un Protéus anindologène. Cette souche est surtout utilisée pour le typhus de Malaisie, et pour la fièvre fluviale exanthématique du Japon, ainsi que pour le typhus tropical de Fletcher et Lesslar.

Le Cocobacille byzantin est la souche la plus sensible de toutes.

OBSERVATIONS

Observation n° 1

A... S..., 26 ans. Début apparent le 24 mars, avec signes légers.

Le 26 mars : Séro-diagnostic de Weil-Félix :

Souche : Protéus X^{19} : négatif
Protéus O X^{19} : négatif
Cocobacille byzantin : négatif

Le 28 mars : Eruption caractéristique. Le séro-diagnostic de Weil-Félix est cette fois positif.

Le 2 avril : La température est redevenue normale.

Protéus X^{19} : positif
Protéus O X^{19} : positif
Cocobacille byzantin : 1/1.600e

Un mois après, le séro-diagnostic est redevenu négatif avec les souches :

Protéus X^{19}
Protéus O X^{19}
Protéus X^{2}
Protéus X K
Cocobacille byzantin

Observation n° 2

R... B... entre à l'hôpital le 28 février, malade depuis une dizaine de jours. Les signes cliniques sont très marqués, éruption caractéristique le jour même.

Séro-diagnostic de Weil-Félix, positif au Protéus X^{19} à 1/2.800e.

Le 1er mars, séro-diagnostic de Weil-Félix, positif au Protéus X^{19} à 1/5.000e.

Le 4 mars, amélioration très nette ; température 36°9.

Séro-diagnostic de Weil-Félix, positif au Protéus X^{19} à 1/3.200e.

Le 24 mars, guérison totale avec séro-réaction de Weil-Félix négative.

Observation n° 3

L... L..., 31 ans, début de la maladie le 17 mars.

Entre le 24 mars à l'hôpital. Température à 40° et séro-réaction de Weil-Félix négative.

Le 29 mars, éruption caractéristique.

Le 30 mars, température à 38°6.

Séro-réaction de Weil-Félix :

Protéus X^{19} : positif
Protéus O X^{19} : positif
Cocobacille byzantin : 1/3.200e

Le 3 avril : mêmes résultats.

Le 24 avril : Température à 37°.

Séro-diagnostic de Weil-Félix :

Protéus X^{19} : positif

Protéus O X^{19} : positif
Cocobacille byzantin : 1/1.200e

Le Weil-Félix se négative ensuite au cours de la convalescence.

Observation n° 4

A... H..., 34 ans. Début 12 jours avant.

Le 17 avril : Température à 39°8 ; éruption caractéristique.

Séro-diagnostic de Weil-Félix :

Protéus X^{19} : positif
Protéus O X^{19} : positif
Cocobacille byzantin : 1/3.200e

Le 20 avril : mêmes résultats.

Le 27 avril : amélioration des signes cliniques.

Séro-diagnostic de Weil-Félix :

Protéus X^{19} : positif
Protéus O X^{19} : positif
Cocobacille byzantin : 1/1.600e

Le 5 mai :

Séro-diagnostic de Weil-Félix :

Protéus X^{19} : positif
Protéus O X^{19} : positif
Cocobacille byzantin : 1/1.600e

Le 15 mai :

Séro-diagnostic de Weil-Félix :

Protéus X^{19} : positif
Protéus O X^{19} : positif
Protéus O X^{2} : faible
Protéus X K : positif
Cocobacille byzantin : 1/800e

Le séro-diagnostic de Weil-Félix ne s'est négativé que longtemps après.

APPARITION DE LA POSITIVITE DE LA SERO-REACTION DE WEIL-FELIX

La réaction d'agglutination apparaît dans le Typhus beaucoup plus tôt que dans les autres Rickettsioses. Classiquement on situe cette première agglutination vers le sixième ou septième jour de la maladie.

Il nous semble que ce temps est un peu bref, car l'épidémie marseillaise s'étant déroulée en vase clos, nous avons pu observer quelques-uns de nos malades dès les tout premiers symptômes de la maladie, et non pas seulement à partir du moment où le typhus est franchement déclaré.

La réaction devient positive au début de la période d'état. Nous avons à peu près toujours constaté la concordance d'apparition des signes cliniques de Typhus déclaré, et le premier résultat sérologique positif. Plus précisément, le jour d'apparition de l'éruption était celui de l'apparition du premier séro-diagnostic de Weil-Félix positif.

Mais il s'est écoulé de 12 à 15 jours en moyenne entre les prodromes: céphalées, petite élévation thermique, etc... et la période sérologique. Quelquefois même plus encore.

Il nous semble donc que le délai d'apparition du premier résultat positif doit être fixé à environ une quinzaine de jours dans les formes moyennes:

Prodromes=2 septennaires: séro-diagnostic: négatif.

Eruption, au début de la période d'état: premier résultat positif.

Période d'état: 1 à 2 septennaires, séro-diagnostic: positif.

La fin de la période d'état correspond au maximum de l'agglutination.

Convalescence : 1 à 2 mois : réaction positive devenant lentement négative.

Voici du reste quelques chiffres relevés:

C... G. entre à l'hôpital le 1er avril 1942 — malade depuis six jours.

Le 13 avril, séro-diagnostic de Weil-Félix positif.

Eruption franche, le 14.

Ce qui fait donc un total de 19 jours, pour que la séro-réaction se soit positivée.

D... Georges: malade depuis 15 jours.

Le 14 avril: éruption et séro-diagnostic de Weil-Félix positif, pour la première fois.

T... Joseph: début de la maladie le 16 mars.

Eruption le 28.

Séro-diagnostic de Weil-Félix, positif le 31 mars, pour la première fois.

C... Daniel: Séro-diagnostic de Weil-Félix positif très tardivement: 22 jours après le début de la maladie, et 7 jours après, l'apparition de l'éruption.

La réaction était restée jusque-là négative.

A... Louis: Séro-diagnostic de Weil-Félix positif le 13 avril, le même jour, éruption nette.

Début de la maladie, 14 jours plus tôt.

C... René: entre le 1er avril à l'hôpital.

Début de la maladie 8 jours plus tôt.

Eruption le 6 avril.

Premier séro-diagnostic de Weil-Félix positif, le 7 avril, donc 15 jours après le début de la maladie.

La moyenne semble donc être une quinzaine de jours. Mais ce n'est qu'une moyenne, car nous verrons à propos de son interprétation dans le pronostic, que la date d'apparition du premier résultat positif correspondra à la forme clinique de l'affection.

La séro-réaction de Weil-Félix fut, en moyenne, précocement positive chez nos malades, et ses taux d'agglutination étaient très élevés.

Mais ces éléments ne donnent pas de certitude au point de vue diagnostic, puisque, nous le répétons, la réaction n'est pas spécifique. Ce sont simplement des arguments en faveur du diagnostic.

LA SERO-REACTION DE WEIL-FELIX

Moyen de pronostic

Nous venons de voir que la séro-réaction de Weil-Félix n'était qu'un moyen accessoire de diagnostic au cours du typhus. Cependant elle conserve dans cette affection un grand intérêt du fait de sa valeur pronostique. C'est ce que nous avons pu constater chez nos malades.

Les examens sérologiques successifs pratiques pour eux montrent une première période de négativité correspondant à l'incubation de la maladie et à son début. Puis apparaît un premier résultat positif, début d'une courbe régulièrement ascendante, correspondant à la période d'état. Ensuite un taux d'agglutination maximum marque le début de la défervescence ou seulement la défervescence totale. Enfin, nous trouvons une courbe d'agglutination régulièrement descendante, allant jusqu'à la négativation. Cette dernière période est la plus longue; elle correspond à la convalescence.

Nous avons constaté des séro-réactions de Weil-Félix encore positives deux mois après la défervescence totale. Il faut donc un ou deux mois pour que le trouble

sérologique disparaisse entièrement, ce qui permet, du reste, un diagnostic rétrospectif dans certains cas.

L'intérêt de la courbe sérologique réside dans le fait que sa forme varie avec le cas clinique de chaque malade.

Ces variations ont porté:

1° Sur les taux d'agglutination;

2° Sur la précocité d'apparition des résultats positifs.

Variation des taux d'agglutination

Ces variations ont été très larges:

Un malade n'a pas dépassé 1/200e; un autre 1/800e; par contre un autre encore est monté jusqu'à 1/1600e.

Ces variations du taux d'agglutination ne sont soumises aucunement à l'influence de la vaccination, car nous avons relevé chez ces vaccinés des taux très élevés comme des taux très bas.

H... A..., après avoir reçu trois injections de vaccin, entre à l'hôpital avec une séro-réaction de Weil-Félix positive à 1/3200e, le 17 avril.

Le 27 avril, la séro-réaction montre jusqu'à 1/1600e. C'est du reste le taux le plus élevé que nous ayons constaté au cours de l'épidémie.

J... D..., par contre, ayant reçu lui aussi les trois injections de vaccin, ne donne qu'un taux d'agglutination maximum de 1/800e.

La vaccination n'est donc pas en cause. Seule la gravité de la maladie est responsable du taux de la séro-réaction de Weil-Félix, ou plutôt seule est en jeu la qualité de la défense de l'individu.

Plus la défense est vigoureuse, plus la séro-réaction

donne des taux élevés. A tel point que l'apparition d'un taux élevé nous faisait considérer le pronostic du malade comme rapidement favorable.

Vaccination

Le 27 mars 1942 était signé un décret rendant obligatoire la vaccination antityphique pour le personnel et les détenus des prisons marseillaises où se développait l'épidémie.

Le vaccin, envoyé de Vichy, était du vaccin de Durand.

P. Durand, à l'Institut Pasteur de Tunis, a pu adapter au poumon de la souris, puis du lapin, le virus historique. Les souris anesthésiées à l'éther sont inoculées par voie nasale. Le virus de départ est le virus d'intestin du poux. Il faut de 1 à 3 poux par souris. On prépare alors à partir du poumon de la souris des émulsions de Ric ettsies suffisamment riches pour constituer après addition de formol un vaccin tué.

On injecte 1 centimètre cube. Il faut faire trois injections à huit jours d'intervalle.

Les 6.000 doses de vaccins envoyées par l'Institut Pasteur ont permis de vacciner 1.325 personnes.

Après la deuxième injection, il y eut encore 18 cas de Typhus; après la troisième injection, 5 cas seulement.

Taux élevés

Les taux d'agglutination les plus élevés ont été constatés chez des sujets jeunes en général ayant donc une meilleure défense que les autres:

L... L..., qui a présenté un taux de 1/1200e avait 31 ans.

H... A..., qui a présenté un taux de 1/1600e, avait 34 ans.

Les taux élevés ont toujours été constatés dans les cas les plus favorables.

Taux faibles

Nous avons pu constater que les taux les plus bas correspondaient aux cas cliniques les plus graves. Certains cas, même, cliniquement indiscutables, sont restés sérologiquement négatifs. C'étaient le plus souvent les cas mortels.

R... S..., le 21 mars, séro-réaction de Weil-Félix, négative.

Le 26 mars, éruption et séro-réaction toujours négative avec, comme souches:

Protéus X^{19}
Protéus OX^{19}
Cocobacille byzantin.

Le 30 mars, séro-réaction négative. Décès le jour même.

La maladie avait débuté le 17 mars.

Ce malade avait 56 ans. L'atteinte était très profonde et la défense nulle dès le début.

L... L..., 48 ans. Début de la maladie le 15 mars.

Le 21 mars, Tuphos.

Le 25 mars, éruption. Résultat sérologique négatif.

Le 27 mars, agglutination du cocobacille byzantin à 1/200e. Décès le jour même.

Nous avons eu des résultats semblables avec des sujets plus jeunes.

F... B..., 23 ans. Début de la maladie le 20 mars.

Le 26 mars, éruption nette et séro-réaction négative.

Le 31 mars, séro-réaction positive à 1/200e.

Décès le lendemain.

A..., 29 ans. N'a eu une séro-réaction positive à 1/200e que le jour de sa mort.

Les taux les plus bas correspondaient donc aux cas les plus graves.

Mais un autre facteur entre en jeu lui aussi, pour le pronostic. C'est la date d'apparition de la première agglutination.

Chez nos malades, l'apparition rapide de la première agglutination était d'un bon pronostic. Par contre, l'apparition tardive de cette première agglutination laissait prévoir un mauvais pronostic, ou tout au moins une maladie grave avec complications et une longue convalescence.

Du reste, il y a lieu de signaler la coïncidence existant entre,

l'apparition tardive de l'agglutination et son taux faible, d'une part,

et l'apparition rapide de l'agglutination et son taux élevé, d'autre part.

Le nombre de décès constatés fut de 31 sur 192 cas déclarés.

Ces 31 cas ont tous présenté des séro-réactions soit très faibles et tardives, soit même négatives.

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude, nous aurions voulu pouvoir envisager la discussion clinique sur la nature du Typhus marseillais. Mais cette question sera plus spécialement étudiée dans les travaux en cours de notre ami le docteur J. Ménard.

Nous nous sommes attachés à étudier ici les caractères des séro-réactions de Weil-Félix pratiquées pendant l'épidémie typhique de mars 1942, et nous avons essayé d'en tirer quelques enseignements que nos conclusions résument;

1° La séro-réaction de Weil-Félix n'est absolument pas spécifique du typhus historique, puisqu'on la trouve positive dans toutes les Rickettsioses et même dans la fièvre typhoïde.

Elle met seulement en évidence l'atteinte du système réticulo-endothélial, et la valeur de sa défense.

2° Sa valeur diagnostique, si elle existe vraiment, joue uniquement sur des différences de taux d'agglutination:

Les taux très élevés dans le Typhus Historique, le seraient moins dans le Typhus Murin.

Elle est basée aussi sur la précocité d'apparition du premier résultat positif:

C'est-à-dire:

apparition rapide dans le Typhus Historique;
apparition beaucoup plus tardive dans le Typhus Murin.

Ces différences sont du reste sujettes à des retouches. La barrière est peut-être moins rigide qu'on ne le croit entre les différents typhus. N'oublions pas que les Rickettsies sont morphologiquement rigoureusement semblables.

3° L'intérêt primordial de la séro-réaction de Weil-Félix réside, à notre avis, dans sa valeur pronostique:

Les taux d'agglutination élevés et précoces étant en faveur d'un pronostic bénin.

Les taux d'agglutination nuls, ou bas et tardifs présagent au contraire un pronostic sombre ou même fatal.

Vu et approuvé.
Le Doyen :
L. CORNIL.

Vu et approuvé.
Le Président de thèse :
HECKENROTH

Vu et permis d'imprimer.
Le Recteur :
MARTINO.

BIBLIOGRAPHIE

R. Baillet. — Etude du chlore urinaire au cours de l'épidémie de typhus de Marseille, mars 1942.

Carlo Bifulco. — La durée de la réaction de Weil-Félix chez les individus guéris de typhus exanthématiques. (*Médicina pratica*, 1922.)

L.-C. Brumpt. — L'hémo-diagnostic rapide des affections typho-paratyphoïdiques, du typhus exanthématique, des brucelloses et des dysenteries bacillaires. (*La Presse Médicale*, juillet 1941.)

Bulletin de l'Institut Pasteur de Paris 1938, n°s 2 et 21.

Ciaudo et Orsini. — Les données du laboratoire dans le diagnostic et l'évolution du typhus exanthématique. (*Archives de Médecine Générale et Coloniale de Marseille*, avril 1942.)

Dietrich. — Contribution à la réaction de Weil-Félix dans le typhus exanthématique. (*Deutsche Médiz Woche* 21 décembre 1916.)

J. Dunan. — Au sujet de l'exanthème infectieux méditerranéen appelé aussi fièvre exanthématique du littoral (Thèse 1928).

Dopter et Sacquepée. — Maladies infectieuses.

Bronislawa Fejgin. — Sur les variations brusques du Protéus X^{19}, survenues sous l'influence de l'agent lytique anti-X^{19}.

P. Giroud. — Notions modernes concernant le typhus exanthématique. (*La Presse Médicale*, septembre 1941.)

L. Hirsfeld et J. Seydel. — Sur les formes d'agglutinations des souches typhiques para-typhiques et du protéus et sur

leurs propriétés physiques. (*Société polonaise de biologie, C. R. Biologie*, Tome LXXXIX.)

F. Heckenroth. — Le rôle du laboratoire dans le diagnostic des typhus tropicaux. — La nature de la réaction de Weil-Félix. (*Sud Médical et Chirurgical*, 15 déc. 1928.)

C. Joyeux et A. Sice. — Précis de Médecine Coloniale.

R. Jorge. — La famille typho-exanthématique. (Communication à la session d'octobre 1932 de l'Office International d'hygiène publique.

J. Laigret, R. Durand, J. Belfort et J. Lefaucheur. — La vaccination contre le typhus exanthématique en Tunisie. (Office International d'hygiène publique, session d'octobre 1937.)

J. Ménard. — Aperçu clinique sur l'épidémie de typhus de Marseille 1942. (Thèse à paraître.)

D. Olmer et J. Olmer. — Recherches expérimentales et examens de laboratoire dans la fièvre exanthématique. (*Journal médical français*, janvier 1929.)

M. Periot. — Premières considérations sur l'épidémie marseillaises de typhus. (*Archives de Médecine Générale et Coloniale de Marseille*, avril 1942.)

H. Sachs. — Diagnostic du typhus exanthématique. (*Deutsche Mediz Woch*, 2 août 1917.)

J. Sautet. — Vue d'ensemble sur les typhus et les hôtes intermédiaires. (*Archives de médecine coloniale de Marseille*, juin 1942.)

H. Violle, A.-M. Recordier et M. Reynaud. — Sur la nature de l'épidémie de typhus exanthématique des prisons. (*Archives de médecine générale et coloniale de Marseille*, juin 1942.)

Weil et A. Félix. — Recherches sur l'existence d'une agglutination dans le typhus exanthématique. (*Wien. Klin. Woch*, 27-3-17.)

G. Wolf. — De la fréquence du Protéus X^{19}. (*Berlin, Klin, Woch*, 26-5-19.)

Techoueyres. — Le typhus exanthématique à Marseille en 1919, quelques réflexions épidémiologiques. (*Revue d'hygiène et de police sanitaire*, Tome XLVII.)

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque !

TABLE DES MATIÈRES

Avant propos 15

Historique 16

Situation Bactériologique et Immunologique du Typhus 20

Valeur diagnostic de la Réaction de Weil-Félix..... 31

Observations..... 34

Apparition de la positive de la sero-réaction de Weil-Félix..... 37

La séro-réaction de Weil-Félix, moyen de pronostic.. 40

Conclusions..... 45

Bibliographie 47